

# Plerixafor (Mozobil®) en pacients amb limfoma i mieloma múltiple

CT19/2010

INFORME CAMUH

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

#### **Declaració de conflicte d'interès**

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Duarte declara haver participat en xerrades organitzades per Genzyme i havia format part d'*advisory boards* del plerixafor.

El Dr. Marin declara no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat..

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Plerixafor (Mozobil®) en pacients amb limfoma i mieloma múltiple . Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona  
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | [direccio@aatrm.catsalut.cat](mailto:direccio@aatrm.catsalut.cat) | [www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, octubre 2010, Barcelona

Correcció: AIAQS

Disseny: AIAQS

Dipòsit legal: B.46910-2010

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

# Plerixafor (Mozobil®) en pacients amb limfoma i mieloma múltiple

## **Autoria i col·laboracions**

### **Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)**

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;  
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M<sup>a</sup> Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

### **Òrgan tècnic de coordinació**

Núria Paladio

Cari Almazán

Montse Moharra

### **Experts clínics**

Rafael Duarte

Director del Programa de Trasplantaments de  
l'Institut Català d'Oncologia (ICO) a  
l'Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat

Pedro Marín

Metge Consultor Sènior del Servei d'Hemoteràpia i Hemostàsia de  
l'Hospital Clínic i Provincial, Barcelona

*El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència  
d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut*



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**



Agència d'Informació,  
Avaluació i Qualitat en Salut

## ÍNDEX

---

Resum.....	5
English summary.....	6
Introducció.....	8
Objectius .....	12
Metodologia.....	12
Resultats .....	13
Avaluació comparada.....	19
Conclusions.....	23
Annex 1. La tecnologia .....	24
Annex 2. Metodologia.....	32
Annex 3. Taules d'evidència.....	34
Abreviacions.....	37
Bibliografia .....	38

### Antecedents

El trasplantament autòleg de progenitors hemopoètics (TAPH) és una alternativa de tractament per a molts pacients amb limfoma no Hodgkin (LNH) i mieloma múltiple (MM). El seu èxit depèn en gran mesura de la quantitat de cèl·lules progenitores hemopoètiques mobilitzades a sang perifèrica. El plerixafor (Mozobil®) és un inhibidor del receptor CXCR4 que bloqueja la unió de les cèl·lules mare del moll de l'ós a la matriu medul·lar augmentant les cèl·lules circulants i afavorint la mobilització a sang perifèrica. Fou aprovat per l'Agència Europea del Medicament (EMA) al maig del 2009 en combinació amb el factor estimulador de colònies de granulòcits (G-CSF) en pacients adults amb limfoma i MM amb problemes de mobilització.

### Objectius

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència del plerixafor combinat amb G-CSF comparat amb qualsevol alternativa de tractament, incloent placebo, per a la mobilització de cèl·lules CD34+ en pacients amb limfoma i MM amb problemes de mobilització.

### Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica en les principals bases de dades biomèdiques fins a març del 2010.

### Resultats

Les dades principals d'eficàcia del plerixafor provenen de 2 assaigs clínics aleatoritzats de fase III. Ambdós estudis comparen l'administració de plerixafor + G-CSF enfront de G-CSF sol en pacients amb LNH (n=298) i MM (n=302) sense tractament previ de mobilització. La mesura principal va ser el percentatge de pacients que van mobilitzar  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cel/kg en  $\leq 4$  dies d'afèresi en l'estudi amb LNH i el percentatge de pacients que van mobilitzar  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ cel/kg en  $\leq 2$  dies d'afèresi en l'estudi en MM. En les anàlisis per intenció de tractar la proporció de pacients que van aconseguir la variable principal d'estudi va ser significativament superior en el grup plerixafor + G-CSF comparat amb G-CSF sol tant en pacients amb LNH [59,3% plerixafor + G-CSF sol vs 19,6% G-CSF sol ( $p < 0,001$ )] com amb MM [71,6% plerixafor + G-CSF vs 34,4% G-CSF sol ( $p < 0,001$ )]. El plerixafor va reduir també el nombre necessari d'afèresis ( $p < 0,001$ ). No es van observar diferències en la durada de l'empelt ni en la supervivència global dels pacients. Les úniques dades disponibles de l'ús del plerixafor en pacients amb problemes de mobilització provenen dels protocols de rescat dels estudis pivotals (n=69) i de tres estudis en pacients que van rebre tractament per la via de l'ús compassiu (n=201, 84% amb LNH o MM) que van aconseguir una taxa de trasplantament d'entre el 60% i 94%. El plerixafor és un fàrmac relativament segur i ben tolerat amb la majoria d'esdeveniments adversos lleus o moderats i transitoris.

### Conclusions

L'addició de plerixafor a esquemes de mobilització amb G-CSF sol disminueix el percentatge de pacients que no mobilitzen suficients cèl·lules CD34+ per a TAPH tant en pacients amb limfoma com MM.

## ENGLISH SUMMARY

---

### Title

Plerixafor (Mozobil®) in patients with lymphoma and multiple myeloma

### Background

Hemopoetic progenitor cell autologous transplantation (HPCAT) or Hemopoetic stem cell transplanation (HSCT) is a treatment alternative for many patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and multiple myeloma (MM). The success of this treatment depends to a large extent on the quantity of hemotopetic progenitor cells mobilised in peripheral blood. Plerixafor (Mozobil®) is an inhibitor of the CXCR4 receptor that blocks the binding of bone marrow stem cells to the cellular matrix, thereby increasing the amount of circulating cells and favouring mobilisation into peripheral blood. This drug was approved by the European Medicines Agency (EMA) in May 2009 in combination with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in adult patients with lymphoma and MM with mobilisation problems.

### Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of plerixafor in combination with G-CSF compared to any other treatment alternative, including placebo, for mobilisation of CD34+ cells in patients with lymphoma and MM and mobilisation problems.

### Methodology

A systematic review of the available scientific evidence using the main biomedical databases to March 2010.

### Results

The main data on the efficacy of plerixafor have been provided by 2 phase III randomised clinical trials. Both studies compare the administration of plerixafor + G-CSF versus G-CSF alone in patients with NHL (n=298) and MM (n=302) with no previous mobilisation treatment. The principal measure was the percentage of patients that mobilized  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cell/kg in  $\leq 4$  days of apheresis in the study on NHL and the percentage of patients that mobilized  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ cell/kg in  $\leq 2$  days of apheresis in the study on MM. In the intention-to-treat analysis, the proportion of patients who achieved the primary study variable was significantly higher in the plerixafor + G-CSF group *versus* G-CSF alone both in patients with NHL [59.3% plerixafor + G-CSF vs 19.6% G-CSF alone ( $p < 0.001$ )] and in patients with MM [71.6% plerixafor + G-CSF vs 34.4% G-CSF alone ( $p < 0.001$ )]. Plerixafor also reduced the number of apheresis sessions ( $p < 0.001$ ). No differences were observed in either the duration of the implant or in overall patient survival. The only available data on the use of plerixafor in patients with mobilizationn problems come from rescue protocols from pivotal studies (n=69) and from three studies in patients that received treatment via compassion use route (n=201, 84% with NHL or MM) who achieved a transplantation rate between 60% and 94%. Plerixafor is a relatively safe and well-tolerated drug, with generally mild or moderate and transient adverse events.

## **Conclusions**

The addition of plerixafor to mobilisation schemes that use G-CSF alone decreases the percentage of patients that do not mobilize sufficient amounts CD34+ cells for HSCT both in patients with lymphoma as well as with MM.

## INTRODUCCIÓ

---

### Limfomes

Els limfomes són neoplàsies malignes del sistema limfàtic que representen el 56% dels tumors hematològics. Es classifiquen en limfomes Hodgkin (LH) i limfomes no Hodgkin (LNH) en funció de l'absència o presència de cèl·lules de Reed-Sternberg, respectivament. La majoria de limfomes són del tipus LNH (80%-85%). Existeixen més de 30 tipus de l'LNH, el 90% dels quals són de cèl·lules B<sup>1</sup>.

La incidència dels LNH varia considerablement entre els diferents països, però se situa aproximadament en 3-6 casos per 100.000 habitants i any<sup>2</sup>. La freqüència augmenta cada any. Amb relació a la malaltia de Hodgkin, els LNH són 4 vegades més freqüents i a diferència dels primers, no s'observa un pic en l'edat juvenil. Afecten majoritàriament a homes i la mitjana d'edat al diagnòstic se situa entorn dels 65 anys. Tot i l'elevat percentatge de pacients que responen al tractament, el 40-50% dels pacients amb LNH moren, principalment per recaiguda i progressió de la malaltia<sup>1</sup>.

No es coneixen les causes del LNH i LH. Tanmateix, alguns estats d'immunodeficiència - adquirits o congènits, agents infecciosos, agents químics i físics es consideren factors de risc de LNH<sup>2</sup>. El virus d'Epstein Barr s'ha associat a LH<sup>3</sup>.

Les manifestacions clíniques són molt variables i depenen del subtipus de LNH o LH. La presència d'adenopaties és el signe clínic més freqüent, encara que una quarta part del limfomes són d'origen extraganglionar. Altres símptomes habituals inclouen hepatoesplenomegalia, febre, fatiga, pèrdua de pes, sudoració nocturna i alteracions bioquímiques<sup>4</sup>.

Ha de sospitar-se de limfoma en pacients amb limfadenopaties no doloroses o adenopaties del mediastí. El diagnòstic es basa en l'estudi histològic, immunofenotípic i genètic de mostres obtingudes per biòpsia.

Els LNH es classifiquen en indolents (25%-30%) o agressius (70%-75%). Els de tipus indolent són de progressió lenta, no responen al tractament i no es curen. Les formes agressives, contràriament, són de progressió ràpida, la remissió completa és freqüent i en molts casos la malaltia desapareix.

Els factors pronòstic dels limfoma es classifiquen en tres grans grups: 1) els relacionats amb el tumor (característiques biològiques i càrrega tumoral), 2) els relacionats amb el pacient (edat, estat general, tolerància al tractament...) i 3) els relacionats amb el tractament (resposta). El subtipus histològic es considera el factor pronòstic individual més important. En general, els limfomes de cèl·lules T són de pitjor pronòstic.

Les directrius clíniques internacionals reconeixen que són necessàries diferents estratègies per tractar les diferents formes de limfoma. L'elecció del tractament depèn del subtipus histològic, l'edat i l'estat general del pacient, l'extensió de la malaltia i la seva progressió.



Com a norma general, els LNH indolents no es tracten al diagnòstic. Sí, en canvi, es tracten els limfomes agressius. En aquests, la combinació de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, i prednisona (combinat amb rituximab o no; CHOP  $\pm$  rituximab) és el tractament d'elecció. Actualment, no hi ha consens sobre el paper de la quimioteràpia a dosis altes seguida de TAPH en pacients amb LNH però es recomana en pacients resistents al tractament de primera línia o en recaiguda<sup>5</sup>.

L'objectiu del tractament amb LH és la curació. Aproximadament un 75% dels pacients poden curar-se amb les diferents estratègies disponibles. La taxa de curació és de fins al 90% en el grup de pacients més joves i només un percentatge reduït de pacients requereix TAPH.

### **Mieloma múltiple**

El mieloma múltiple (MM) és una neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques que representa al voltant del 10% de les neoplàsies hematològiques. Sovint es presenta després d'un període asimptomàtic durant el qual una població de cèl·lules plasmàtiques clonals premalignes proliferen al moll de l'os. Aquestes cèl·lules clonals poden destruir l'esquelet produint lesions osteolítiques, osteopènia i/o fractures patològiques<sup>6</sup>.

La incidència anual és de 4 a 5 per 100.000 persones als Estats Units<sup>7</sup> amb dades similars al Regne Unit<sup>8</sup>. És més freqüent en la raça negra que en caucàsics i lleugerament superior en homes<sup>9</sup>. La mitjana d'edat al diagnòstic és de 65 anys i només el 15% dels pacients té menys de 50 anys<sup>10</sup>.

L'etiologia de l'MM, com en el cas dels LNH, és desconeguda. Existeixen factors de risc com la raça, el sexe, la radiació i els agents químics. L'exposició a pesticides com dioxina augmenta el risc de mieloma 3 – 4 vegades. S'ha associat també a virus com l'HHV-8 i SV40 però les dades no són concloents.

El MM és una malaltia heterogènia amb pacients que presenten formes estables durant anys sense rebre tractament fins a d'altres amb formes de progressió ràpida tot i l'administració de tractament. Ha de sospitar-se de MM en presència de proteïna M a sèrum o orina, lesions lítiques, osteoporosi, anèmia, dolor ossi espontani, fatiga i creatinina >2 mg/dl. És freqüent, també, la presència d'insuficiència renal i infeccions bacterianes recurrents<sup>6,11</sup>.

Dos són els sistemes d'estadiatge de l'MM: el sistema de Durie i Salmon (DS) del 1975<sup>12</sup> i l'"International Staging System" (ISS) del 2003<sup>13</sup>. El segon és més senzill i no conté elements interpretatius.

Actualment, el mieloma és considerada una malaltia incurable. L'objectiu del tractament és frenar l'evolució de la malaltia, millorar la qualitat de vida i perllongar la supervivència. L'esquema general del tractament està condicionat, des del seu origen, per la possibilitat o no de rebre Melfalan a altes dosis i trasplantament de progenitors hemopoètics posterior. Es considera que és el tractament d'elecció en pacients joves (< 65 anys) sense comorbiditats.

Als anys 90 el tractament amb Melfalan i prednisona eren el tractament de referència per als pacients amb MM de nou diagnòstic. Des de llavors, s'han descrit majors taxes de resposta completa, major supervivència lliure de progressió i en alguns estudis també de supervivència global en pacients tractats amb melfalán a dosis altes seguit de TAPH. Més recentment els inhibidors de la proteasa (bortezomib) i immunomoduladors (talidomida i lenalidomida) s'han afegit als règims de tractament, millorant les taxes de resposta i augment de la supervivència. És freqüent l'administració d'interferó després de quimioteràpia o del TAPH per contribuir a mantenir la remissió.

### **Trasplantament autòleg de progenitors hemopoètics**

El trasplantament autòleg de progenitors hemopoètics (TAPH) després de quimioteràpia intensiva és el tractament estàndard en pacients amb MM o LNH de grau alt en recaiguda i bon estat de salut. La quimioteràpia intensiva seguida de TAPH s'ha associat a taxes de resposta més altes i millores de la supervivència en pacients amb LNH i MM<sup>14</sup>. Els progenitors hemopoètics (PH) poden obtenir-se del moll de l'os, cordó umbilical o sang perifèrica. La sang perifèrica, per la possibilitat d'obtenir una major quantitat de cèl·lules, per no implicar cap intervenció quirúrgica i per la reducció dels costos econòmics globals és habitualment la font preferida de PH.

Es considera que el nombre mínim de cèl·lules CD34+ a recollir per fer un TAPH és de  $2 \times 10^6$  cèl·lules/kg. Una proporció important de pacients (5%-30%)<sup>14</sup> no mobilitzen suficient nombre de cèl·lules amb els tractaments actuals, incloent citoquines en monoteràpia o combinades amb quimioteràpia. En aquests casos és necessari repetir el procés de mobilització<sup>15</sup>.

El factor de creixement de colònies de granulòcits (G-CSF) és la citoquina habitualment utilitzada en el procés de mobilització. En cas de fracàs, l'administració de quimioteràpia associada a G-CSF es considera la segona opció. En funció de l'esquema quimioteràpic utilitzat el risc de febre neutropènica pot ser de fins al 30%. En els casos de fracàs de mobilització, la medul·la òssia com a font de PH no es considera una opció adequada.

### **Plerixafor**

Plerixafor (Mozobil®) és un antagonista selectiu reversible del receptor de quimiocina CXCR4 que bloqueja la unió del seu lligand amb afinitat funcional (factor derivat de cèl·lules estromals 1 $\alpha$ ), també conegut com CXCL12. Es creu que la leucocitosi induïda per plerixafor i l'augment de cèl·lules progenitores hemopoètiques circulants són el resultat d'una alteració de la unió de CXCR4 cap al seu lligand amb afinitat funcional. Aquest fet dona lloc a l'aparició tant de cèl·lules madures com pluripotents en la circulació sistèmica. Les cèl·lules CD34+ mobilitzades per plerixafor són funcionals i capaces de recuperar-se amb capacitat de repoblació a llarg termini<sup>16</sup>.

El plerixafor va rebre l'opinió positiva de l'Agència Europea del Medicament (EMA) el mes de maig de 2009. Prèviament havia rebut la designació de medicament orfe. Està indicat amb combinació amb G-CSF per potenciar la mobilització de cèl·lules mare hemopoètiques (CD34+) i posterior TAPH en pacients amb limfoma i MM amb problemes de mobilització.

S'administra a dosis de 240 mcg/kg cada 24 hores, per via subcutània, en un règim de 6 a 11 hores abans d'iniciar l'afèresi i després de G-CSF 10 mcg/kg durant 4 dies.  
Les característiques del fàrmac poden consultar-se a l'**Annex 1**.

## OBJECTIUS

---

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència del plerixafor combinat amb G-CSF comparada amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, per a la mobilització de cèl·lules CD34+ en pacients amb limfoma i MM amb problemes de mobilització.

## METODOLOGIA

---

La descripció detallada de mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se a l'**Annex 2**.

## RESULTATS

### Resum de l'evidència clínica

L'eficàcia del plerixafor en pacients amb MM i LNH s'ha avaluat en 2 assaigs clínics de fase III (3101 LNH)<sup>17,19</sup> i (3102 MM)<sup>18</sup> (Taula 1) (Annex 3)

**Taula 1. Característiques principals dels estudis publicats de plerixafor en pacients amb MM i LNH fase III**

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Participants	Intervenció (n)
3101 <sup>17, 19</sup>	Fase III	% pacients que mobilitzen	LNH ≥18 anys ECOG 0-1	G-CSF + plerixafor (n=150)
	Aleatoritzat	≥5 x 10 <sup>6</sup> CD34+ cel/kg en		G-CSF + placebo (n=148)
	Cegament doble	≤4 dies d'afèresi		
	Grup control			
	Multicèntric			
3102 <sup>18</sup>	Fase III	% pacients amb una	MM ≥18 anys ECOG 0-1	G-CSF + plerixafor (n=154)
	Aleatoritzat	mobilització de ≥6 x 10 <sup>6</sup>		G-CSF + placebo (n=148)
	Cegament doble	CD34+ cel/kg en 2 o menys		
	Grup control	dies d'afèresi		
	Multicèntric			

MM: Mieloma múltiple. LNH: Limfoma no Hodgkin

### Característiques dels estudis

Els estudis 3101<sup>17</sup> i 3102<sup>18</sup> comparen l'eficàcia i seguretat del tractament convencional amb el factor estimulant de colònies de granulòcits (G-CSF) més plerixafor o placebo en la mobilització de cèl·lules hemopoètiques CD34+ per a posterior TAPH. L'estudi 3101 va incloure pacients amb LNH (n=298) i l'estudi 3102 pacients amb MM (n=302). En tots dos casos els pacients tenien ≥18 anys i ECOG 0-1 i estaven en primera o segona resposta completa o parcial. Es van excloure pacients amb trasplantament previ o que haguessin rebut tractaments previs de mobilització.

El tractament es va iniciar amb 10 mcg/kg/dia de G-CSF durant 4 dies i posteriorment els pacients van rebre plerixafor 240 mcg/kg o placebo per via subcutània 6-11 hores abans de l'afèresi. Les afèresis es van fer fins a un màxim de 4 i 2 dies en els pacients amb LNH i MM, respectivament, fins aconseguir valors de ≥5 x 10<sup>6</sup> CD34+ cel/kg i ≥6 x 10<sup>6</sup> CD34+ cel/kg en pacients amb LNH i MM, respectivament. La xifra en pacients amb MM va ser lleugerament superior per tal de poder realitzar un trasplantament en tàndem si així s'havia planificat.

Els pacients que no van mobilitzar el nombre suficient de cèl·lules CD34+ definit per protocol van poder optar a un protocol de rescat obert passats com a mínim 7 dies. En aquest tots els pacients van rebre plerixafor més G-CSF a la mateixa pauta i dosi que a l'entrada en l'estudi.

L'objectiu principal va ser el percentatge de pacients que van mobilitzar ≥5 x 10<sup>6</sup> CD34+ cel/kg en ≤4 afèresis i ≥6 x 10<sup>6</sup> CD34+ en ≤2 afèresis en l'estudi 3101 i 3102, respectivament. A petició de l'EMA es va determinar també si els pacients mobilitzats amb G-CSF + plerixafor tenien més probabilitats d'assolir el nombre de CD34+ definit en cada estudi i d'aconseguir l'empelt de neutròfils i plaquetes que els pacients que només van rebre G-CSF (variable combinada). Altres variables d'estudi van incloure, el nombre de dies

necessaris d'afèresi per aconseguir el mínim de  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ cel/kg, nombre de dies d'afèresi per assolir  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cel/kg, nombre de dies fins a l'empelt de neutròfils i plaquetes, el percentatge de pacients amb TAPH i el percentatge de pacients amb empelt als 100 posttrasplantament.

Totes les anàlisis es van fer per intenció de tractar a excepció de les anàlisis de seguretat, que només van incloure els pacients que havien rebut com a mínim 1 dosi de tractament.

Les característiques basals entre els grups comparats van ser similars en tots dos estudis excepte l'edat en l'estudi 3101 (pacients lleugerament més joves en el grup de plerixafor) i l'estadiatge en tots dos estudis. Els pacients amb LNH tractats amb plerixafor presentaven malaltia més avançada que els tractats amb placebo. En l'estudi amb MM va ser a la inversa.

La mitjana de l'edat va ser de 58,3 anys en l'estudi 3101 i 56,3 anys en l'estudi 3102. La majoria (68%) de pacients van ser homes.

### **Qualitat metodològica**

Tots dos estudis són assaigs clínics de fase III, aleatoritzats i amb cegament doble. El procés d'aleatorització és centralitzat. L'aleatorització es va estratificar per centre en l'estudi 3101 i per centre, recompte de plaquetes i tipus de trasplantament planificat en l'estudi 3102. No s'indiquen les mesures que es van prendre per mantenir el cegament. Es descriu el càlcul de la mostra i els abandonaments i retirades. Les anàlisis principals es van per intenció de tractar. Es considera que el seu risc de biaix és moderat amb un grau d'evidència en l'escala SIGN 1<sup>+</sup>.

### **Eficàcia del plerixafor**

#### ***Estudi 3101 (limfoma no Hodgkin)<sup>17</sup>***

La proporció de pacients que van mobilitzar  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cel/kg  $\leq 4$  dies d'afèresi va ser significativament superior en el grup amb G-CSF + plerixafor (59,3%) comparat amb el grup G-CSF + placebo (19,6%) ( $p < 0,001$ ). El temps necessari per assolir aquests valors va ser més curt en el grup plerixafor comparat amb placebo ( $p < 0,001$ ). També va ser significativament superior el percentatge de pacients que van assolir els objectius marcats per l'EMA: percentatge de pacients amb  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ cel/kg i  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cel/kg en 4 o menys dies d'afèresi més empelt de neutròfils i plaquetes (84% versus 43% i 57% versus 19%, respectivament).

Un major percentatge de pacients tractats amb plerixafor van aconseguir la quantitat mínima de CD34+ després de la primera afèresi comparat amb placebo (27,9% versus 4,2%, respectivament;  $p < 0,001$ ). El 90% dels pacients amb plerixafor van ser trasplantats després de la mobilització comparat amb el 55% del grup placebo ( $p < 0,001$ ). Els resultats obtinguts en la resta de variables analitzades es descriuen a la Taula 2.

**Taula 2. Resultats principals d'eficàcia de l'estudi 3101**

Variable de resultat	G-CSF + plerixafor (n=150)	G-CSF + placebo (n=148)	IC95%	p-valor
<b>Variable principal</b>				
% pacients que mobilitzen $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ cel/kg en $\leq 4$ dies d'afèresi	59,3%	19,6%	29,6-49,9	<0,001
<b>Variable composta demanada per EMA</b>				
% pacients que mobilitzen $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cel/kg en $\leq 4$ dies d'afèresi i empelt de neutròfils i plaquetes	84%	43%	30,9-50,7	<0,001
% pacients que mobilitzen $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ cel/kg en $\leq 4$ dies d'afèresi i empelt de neutròfils i plaquetes	57%	19%	28,3-48,5	<0,001
<b>Variables secundàries</b>				
% pacients que mobilitzen $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cel/kg en $\leq 4$ dies d'afèresi	86,7%	47,3%	29,7-49,1	<0,001
Dies necessaris d'afèresi per arribar a $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ cel/kg (mitjana)	3d	No estimable	2,4-5,6	<0,001
% de pacients trasplantats després de la mobilització inicial	90%	55,4%	--	<0,001
% empeltats als 12 mesos de seguiment	98,2%	100%	--	0,67
Increment de CD34+ abans i després del plerixafor (4 dia i 5 dia)	5,0	1,4		
Supervivència global	88%	87,2%	--	--

### **Estudi 3102 (mieloma múltiple)<sup>18</sup>**

La proporció de pacients que van mobilitzar  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ cel/kg en  $\leq 2$  dies d'afèresi va ser significativament superior en el grup amb G-CSF + plerixafor (71,6%) comparat amb el grup G-CSF + placebo (34,4%) ( $p < 0,001$ ). El temps necessari per assolir aquests va ser més curt en el grup plerixafor comparat amb placebo (1 dia versus 4 dies;  $p > 0,001$ ). També va ser significativament superior el percentatge de pacients que van assolir els objectius marcats per l'EMA: percentatge de pacients amb  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ cel/kg en 2 o menys dies d'afèresi més empelt de neutròfils i plaquetes (70% versus 34%). El 96% dels pacients amb plerixafor van ser trasplantats després de la primera mobilització comparat amb el 88% del grup placebo (no s'indica la significació estadística de la comparació). Els resultats obtinguts en la resta de variables analitzades es descriuen a la Taula 3.

**Taula 3. Resultats principals d'eficàcia de l'estudi 3102**

Variable de resultat	G-CSF + plerixafor (n=154)	G-CSF + placebo (n=148)	IC95%	p-valor
<b>Variable principal</b>				
% pacients amb una mobilització de $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ cel/kg en 2 o menys dies d'afèresi	71,6%	34,4%	26,8-47,6	<0,001
<b>Variable composta demanada per EMA</b>				
% pacients que mobilitzen $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ cel/kg en $\leq 2$ dies d'afèresi i empelt de neutròfils i plaquetes	70%	34%	25,3-46,4	<0,001
<b>Variables secundàries</b>				
% proporció de pacients que mobilitzen $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ cel/kg en $\leq 4$ dies	95,3%	51,3%	13,9-39,9	<0,001
% proporció de pacients que mobilitzen $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cel/kg en $\leq 4$ dies	95,3%	88,3%	0,8-13,1	0,031
Dies necessaris d'afèresi per arribar a $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ cel/kg	1d	4d	--	<0,001
% empeltats als 12 mesos de seguiment	95,3%	96,1%	-2,2-2,3	0,98
increment de CD34 abans i després del plerixafor (4 dia i 5 dia)	4,8	1,7	--	--
Supervivència global	95%	96%	--	--

### Protocols de rescat<sup>19</sup>

En l'estudi 3101, 62 pacients (10 del grup G-CSF + plerixafor i 52 del grup G-CSF + placebo) no van mobilitzar el nombre suficient de cèl·lules CD34 + i per aquest motiu no van poder ser trasplantats. Després de ser inclosos en el protocol de rescat, el 55% (34 de 62) va mobilitzar  $\geq 2 \times 10^6$ /kg cèl·lules CD34+ i varen ser posteriorment trasplantats amb empelt satisfactori<sup>19</sup>.

En l'estudi 3102, un total de 7 pacients (tots els del grup placebo + G-CSF) van entrar en el protocol de rescat. Després de ser inclosos, el 100% van mobilitzar  $\geq 2 \times 10^6$ /kg cèl·lules CD34+ i varen ser posteriorment trasplantats amb empelt satisfactori<sup>16</sup>.

### Seguretat de plerixafor

La incidència d'esdeveniments adversos (EA) en tots dos estudis va ser superior en el grup plerixafor comparat amb placebo, 65% versus 41% en pacients amb NHL i 65% versus 45% en pacients amb MM. Els EA més freqüents associats amb plerixafor van ser trastorns gastrointestinals i eritema en el punt d'injecció. La majoria d'EA van ser lleus o moderats i ben tolerats.

En l'estudi amb pacients amb LNH, 2 pacients del grup plerixafor van experimentar EA greus. Un pacient va experimentar hipotensió i mareig després de l'administració i un pacient va presentar trombocitopènia després de l'afèresi. Tres pacients del grup plerixafor van experimentar EA que, tot i no ser greus, van motivar la suspensió del tractament: 1 pacient



va patir convulsions, 1 reaccions sistèmiques no descrites i 1 infecció de la via central. Cap d'ells va abandonar l'estudi. Un pacient del grup placebo va experimentar un EA greu.

Durant l'estudi amb pacients amb mieloma múltiple no es van descriure EA greus que es consideressin relacionats amb el plerixafor. Es va suspendre el tractament en un pacient del grup plerixafor després d'haver rebut 3 dosis per diarrea i fatiga.

A la Taula 4 es presenten els EA observats en més del 5% dels pacients. Altres EA experimentats per menys del 5% dels pacients que podrien estar associats a plerixafor van ser dolor abdominal, sudoració excessiva, sequedat de boca, eritema, malestar, hipoestèsia oral, restrenyiment, dispèpsia i dolor musculoesquelètic.

**Taula 4. Esdeveniments adversos més freqüents(>5%) amb plerixafor**

Esdeveniment advers	G-CSF + plerixafor, % (n=298)	G-CSF + placebo, % (n=302)
Diarrea	37*	17
Nàusees	34**	22
Eritema al punt d'injecció	34*	0
Fatiga	27	25
Cefalea	22	21
Dolor articular	12	12
Mareig	11	6
Insomni	7	5
Flatulència	7	3
Vòmits	6	6

\*p>0,001 comparat amb G-CSF + placebo; \*\*p>0,05 comparat amb G-CSF + placebo

## Avaluacions econòmiques

No s'han identificat avaluacions econòmiques originals del plerixafor en la indicació avaluada. Les úniques dades econòmiques disponibles provenen de fonts secundàries, en concret l'informe de la Scottish Medicines Consortium<sup>20</sup> i l'All Wales Medicines Strategy Group<sup>14</sup>. Ambdós informes analitzen i descriuen l'estudi cost-utilitat realitzat pel laboratori titular. La informació publicada és molt limitada (Taula 5) i els resultats (Taula 6) només s'inclouen a títol informatiu.

**Taula 5. Característiques de les avaluacions econòmiques**

	SMC	AWMSG
<b>Tipus d'estudi</b>	Avaluació cost-utilitat	Avaluació cost-utilitat
<b>Font de les dades</b>	Múltiples (EC, estudi retrospectiu, programa d'ús compassiu)	Múltiples (EC, estudi retrospectiu, programa d'ús compassiu)
<b>Perspectiva</b>	No s'indica	Gal·les
<b>Costos</b>	No s'indica	Directes
<b>Model</b>	No s'indica	Estats de transició
<b>Horitzó temporal</b>	No s'indica	Esperança de vida
<b>Comparador</b>	G-CSF en monoteràpia G-CSF + ciclofosfamida	G-CSF en monoteràpia G-CSF + ciclofosfamida
<b>Esdeveniments adversos</b>	No s'indica	Febre neutropènica
<b>Ús de recursos</b>	No s'indica	Opinió d'experts

**Taula 6. Resultats (Base-case)**

	G-CSF + plerixafor	G-CSF en monoteràpia	G-CSF + ciclofosfamida
<b>SMC</b>			
Cost incremental £) /mobilització amb èxit en MM	Referència	£12.768	£11.074
RCEI en MM	Referència	£39.649/AVAC	£38.278/AVAC
Cost incremental £) /mobilització amb èxit en LNH	Referència	£12.768	£11.074
RCEI en LNH	Referència	£19.586/AVAC	£18.874/AVAC
<b>AMWSG</b>			
RCEI en MM	Referència	£40.342/AVAC	£36.794/AVAC
RCEI en LNH	Referència	£21.823/AVAC	£20.391/AVAC

LNH: limfoma no Hodgkin; MM: mieloma múltiple; RCEI: Ràtio cost-efectivitat incremental

### Cost del tractament amb plerixafor a Catalunya

A Catalunya es realitzen aproximadament uns 190 TAPH a l'any. D'aquests, un 90% es realitzen en pacients amb LNH i MM (aproximadament 170). S'estima que el 15%-25% d'aquests seran mobilitzadors pobres i que per tant el nombre de pacients que rebran plerixafor a l'any oscil·laria entre 29 i 42. Aquest nombre serà constant al llarg del temps mentre no canviïn les pràctiques clíniques de manera significativa.

El cost d'adquisició d'un vial de Mozobil® 24 mg (PVL IVA inclòs) no s'ha establert però s'estima que se situarà entre els 5.000€ i 6.000€ (comunicació personal). Assumint la mediana de dosis de l'estudi europeu de plerixafor en ús compassiu, s'estima que el cost per pacient serà de 10.000€-12.000€. Els càlculs no assumeixen aprofitament de dosis. Un vial de plerixafor conté dosis suficient per a un pacient de fins a 100 kg a la dosi aprovada.

Extrapolant les dades a la població total de mals mobilitzadors que requeriran plerixafor s'estima que el cost anual del tractament a Catalunya oscil·larà entre els 290.000€ i els 504.000€.

Aquests costos haurien de comparar-se amb la reducció dels costos derivats de la reducció també del nombre d'afèresis necessàries amb els tractaments estàndards i els derivats de les complicacions com febre neutropènica que requereixen l'ingrés hospitalari, principalment. S'ha estimat que el cost d'una afèresi és de 4.879\$ (2008)<sup>21</sup>. Així mateix s'ha descrit que una mobilització insuficient està associada a costos més elevats (cost incremental bons-mals mobilitzadors = 59.431\$<sup>21</sup>).

## AVALUACIÓ COMPARADA

---

### Població

L'EMA ha aprovat l'ús de plerixafor per al tractament de pacients candidats a TAPH combinat amb G-CSF en pacients amb MM i limfoma amb problemes de mobilització havent presentat a registre 2 estudis de fase III en pacients amb LNH i MM que no van incloure pacients que haguessin fracassat a tractaments previs de mobilització. Les dades referides a aquesta població han estat obtingudes en estudis oberts no comparatius que van incloure pacients en programes d'ús compassiu (vegeu més endavant). Només aquests darrers van incloure una petita mostra de pacients amb LH.

En aquests mateixos estudis es van incloure pacients de l'Estat espanyol i, per tant, es podria pensar que són generalitzables a la població a tractar.

La restricció d'indicació de l'EMA va estar motivada principalment per la possibilitat de mobilització de cèl·lules tumorals durant el tractament amb plerixafor. Els revisors de l'EMA van considerar que la ràtio risc/benefici en bons mobilitzadors no era acceptable però sí en mal mobilitzadors. A més, van considerar la major possibilitat de curació després del tractament d'alta intensitat en pacients amb MM i LNH en recaiguda i que per aquest motiu era important poder recollir suficients cèl·lules per fer un trasplantament.

L'EMA defineix com a mals mobilitzadors els pacients que no aconseguixen el nombre mínim de cèl·lules CD34+ en sang perifèria després de l'estimulació amb G-CSF sol o combinat amb quimioteràpia. No es defineix el nombre mínim de cèl·lules, que es deixa a discreció dels centres.

No s'han realitzat estudis en població pediàtrica ni en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

### Comparador

L'únic agent aprovat per a la mobilització de cèl·lules CD34+ és el G-CSF. Els pacients que se sotmeten a un tractament de mobilització amb G-CSF reben dosis diàries de 5 o 10 mcg/kg/dia durant quatre dies consecutius abans d'iniciar l'afèresi i fins a 3 dies després. En alguns casos són necessaris més dies d'afèresi per aconseguir el nombre de cèl·lules diana requerides per el TAPH. S'estima que aproximadament el 20% dels pacients no aconseguix mobilitzar aquest mínim.

En la pràctica clínica, tot i no estar aprovat, s'utilitzen diferents agents quimioteràpics en combinació amb G-CSF per a la mobilització ja que s'han associat a major mobilització comparat amb G-CSF sol. L'agent quimioteràpic més freqüentment utilitzat és la ciclofosfamida. També poden utilitzar-se règims de quimioteràpia específics de la malaltia. Per exemple, ESHAP (etopòsid, metilprednisolona, citarabina, cisplatí), DHAP (dexametasona, cisplatí, citarabina) i R-ICR (rituximab, ifosfamida, carboplatí, etopòsid) en pacients amb LNH. En pacients amb MM la mobilització sovint es realitza amb G-CSF sol. Els pacients que se sotmeten a una mobilització amb quimioteràpia sovint reben tractament

profilàctic amb antibiòtics i antifúngics per evitar infeccions. En pacients que reben ciclofosfamida també se'ls pot administrar protecció renal.

## Eficàcia

Les dades disponibles dels 2 assaigs clínics de fase III demostren que la proporció de pacients que mobilitzen el nombre de cèl·lules CD34+ definit per protocol dins el temps establert és significativament superior en els pacients tractats amb plerixafor i G-CSF comparat amb els que només reben G-CSF. També és significativament superior el percentatge de pacients que assoleixen valors de CD34+ suficients per a trasplantament i el percentatge de pacients trasplantats. Cal destacar, però, que no s'han observat diferències en el temps fins a l'empelt de neutròfils i plaquetes, en la durada d'aquest i en la mortalitat a 12 mesos.

Els revisors de l'EMA han qüestionat els resultats obtinguts amb G-CSF sol que s'han considerat baixos.

S'han presentat els resultats d'anàlisis *post hoc* dels estudis 3101 i 3102<sup>22</sup>. En l'estudi 3101, 124 dels 298 pacients tenien més de 60 anys. En aquest subgrup, el 50,9% dels pacients que van rebre plerixafor i G-CSF van assolir la variable principal d'estudi comparat amb el 25,4% del grup que va rebre placebo. De manera similar, 145 dels 302 pacients de l'estudi 3102 tenien més de 60 anys i d'aquests el 69,6% van assolir la variable principal comparat amb el 23,7% del placebo. Els resultats de les anàlisis de subgrups suggeririen novament que l'administració de plerixafor més G-CSF seria superior a G-CSF sol. Una altra anàlisi ha mostrat que la dosi de cèl·lules trasplantades s'associen a millor recuperació de plaquetes a llarg termini<sup>23</sup>.

És important recordar que els pacients inclosos en els estudis de fase III no havien estat sotmesos a tractaments de mobilització previs. Les dades en aquesta població han estat publicats en 3 estudis oberts i no comparatius que avaluen l'efectivitat del plerixafor en ús compassiu<sup>24-26</sup>. En conjunt, aquests han analitzat dades d'un total de 201 pacients (48,2% amb LNH; 36,3% amb MM; 7,4% amb LH; 1% altres) reclutats en centres americans<sup>24,25</sup>, de l'Estat espanyol i del Regne Unit<sup>26</sup>. En tots tres estudis els pacients van rebre G-CSF 10 mcg/kg cada 24 hores per via subcutània durant 4 dies, i a partir del quart dia es va afegir plerixafor 0,24 mg/kg cada 24 hores, per via subcutània. Els resultats obtinguts han estat similars en tots tres.

L'objectiu en l'estudi de Calandra et al.<sup>24</sup> va ser assolir  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ cel/kg. Els resultats van mostrar que el percentatge de pacients amb xifres iguals o superiors a les definides va ser similar amb independència del tractament de mobilització previ, fos aquest quimioteràpia o G-CSF, i superior al descrit en estudis previs. El 75% dels pacients van ser trasplantats i el temps mitjà fins a l'empelt de neutròfils i plaquetes va ser d'11 dies i 8 dies, respectivament.

En l'estudi de Fowler et al.<sup>25</sup> 17 pacients de 20 pacients inclosos van aconseguir mobilitzar un mínim de  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ cel/kg > amb 1 sessió d'afèresi i 1 pacient amb 2 sessions. Setze pacients (94%) van poder ser trasplantats. El temps fins a l'empelt va ser de 14 dies

per als neutròfils i de 24 dies per a les plaquetes. Segons indiquen els investigadors aquest no va ser diferent a l'observat prèviament en el centre on es va conduir l'estudi.

Per últim, s'han publicat les dades del programa d'ús compassiu de la Unió Europea<sup>26</sup>, programa que havia de garantir l'accés a plerixafor en pacients de 18-78 anys, candidats a TAPH que no havien mobilitzat  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ cel/kg o en qui no s'havia fet afèresi per recompte baix de cèl·lules perifèriques i ECOG  $< 2$ . L'estudi va incloure 56 pacients tractats en 15 centres de l'Estat espanyol i el Regne Unit. El 75% dels pacients van aconseguir mobilitzar un mínim de  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ cel/kg i el 63% van ser trasplantats. En aquests, el temps mitjà fins a l'empelt va ser de 12 dies per als neutròfils i de 13 dies per a les plaquetes.

A més dels resultats del plerixafor en ús compassiu, els estudis de fase III en pacients amb LNH i MM aporten algunes dades sobre l'ús del plerixafor en pacients sotmesos a un nou procés de mobilització. En aquest segon procés es va rescatar el 100% dels pacients amb MM inclosos i el 63% dels pacients amb LNH.

### **Seguretat**

El plerixafor és un fàrmac relativament segur i ben tolerat. Els efectes indesitjables més freqüents descrits en els estudis pivotals han estat trastorns gastrointestinals i reaccions en el punt d'injecció. Només un nombre reduït de pacients va experimentar esdeveniments adversos greus i pocs van haver de suspendre el tractament per algun esdeveniment advers. No s'ha atribuït cap mort a l'administració de plerixafor.

Els estudis d'ús compassiu no han descrit esdeveniments adversos greus relacionats amb l'administració de plerixafor.

Atès el mecanisme d'acció del plerixafor –que és diferent al dels factors de creixement– existeix el risc potencial de mobilització de cèl·lules tumorals. En els estudis pivotals aquest fet es va estudiar en una mostra molt petita de 35 pacients (31 MM i 4 LNH). Anàlisis presentades en fòrums científics suggereixen que el plerixafor no contribueix més que el G-CSF sol a la mobilització de cèl·lules tumorals<sup>27,28</sup>.

El G-CSF combinat amb quimioteràpia s'ha associat a neutropènia febril i cistitis hemorràgica, fet que augmenta el risc d'infeccions i de mortalitat<sup>14</sup>. Semblaria que la combinació de G-CSF i plerixafor no causa neutropènia. Aquest podria considerar-se un avantatge en pacients en què es necessita un segon procés de mobilització.

No s'han descrit casos d'anafilaxi en pacients tractats amb plerixafor.

### **Eficiència**

No s'han publicat estudis originals sobre l'eficiència de l'administració del plerixafor. Dades obtingudes a partir de fonts secundàries indiquen que la ràtio cost-efectivitat incremental del plerixafor en pacients és més favorable en pacients amb LNH comparat amb MM tant si la comparació es realitza amb G-CSF sol o combinat amb quimioteràpia. La ràtio cost-

efectivitat és sensible a les assumpcions en les taxes de resposta, el cost del TAPH i els costos associats a la neutropènia febril.

## CONCLUSIONS

---

- El trasplantament autòleg de progenitors hemopoètics després de quimioteràpia intensiva és el tractament estàndard en pacients amb MM o LNH /LH en recaiguda i bon estat de salut.
- El plerixafor Mozobil® és un antagonista selectiu reversible del receptor de quimiocina CXCR4 aprovat per l'EMA amb combinació amb G-CSF per potenciar la mobilització de cèl·lules mare hemopoètiques i posterior trasplantament autòleg en pacients amb LNH i MM amb problemes de mobilització.
- L'evidència disponible indica que el plerixafor és un bon mobilitzador de CD34+ en pacients que no han rebut tractaments de mobilització previs. Dades addicionals indiquen que no hi ha diferències en la durada de l'empelt i la supervivència entre els dos tractaments.
- Tres estudis no comparatius han aportat dades sobre l'efectivitat del plerixafor en pacients que han rebut i han fracassat als tractaments previs de mobilització. En aquests, la majoria de pacients van aconseguir la quantitat mínima de cèl·lules hemopoètiques i van ser trasplantats.
- El plerixafor és un fàrmac relativament segur i ben tolerat. No s'ha demostrat, però, que no mobilitzi cèl·lules tumorals. No s'ha associat a febre neutropènica.
- Els costos del plerixafor se sumen als dels tractaments estàndards. S'estima que en el millor dels casos la ràtio cost-efectivitat incremental és més favorable en pacients amb LNH comparat amb MM.

### Ficha técnica plerixafor (Mozobil®)

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mozobil 20 mg/ml solución inyectable.

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 20 mg de plerixafor.

Cada vial contiene 24 mg de plerixafor en 1,2 ml de solución.

Excipientes

Cada ml contiene aproximadamente 5 mg (0,2 mmoles) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido, con un pH de 6,0-7,5 y una osmolalidad de 260-320 mOsm/kg.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Mozobil está indicado, en combinación con G-CSF, para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes con linfoma y mieloma múltiple cuyas células se movilicen con dificultad (ver sección 4.2)

##### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Mozobil debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en oncología y/o hematología. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro de oncología-hematología con experiencia apropiada en estas prácticas y en el que se pueda realizar correctamente el control de las células madre hematopoyéticas.

##### Posología

La dosis recomendada de plerixafor es de 0,24 mg/kg de peso/día. Debe administrarse mediante inyección subcutánea en un plazo de 6 a 11 horas antes de iniciar la aféresis y siempre después de pretratamiento con un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) de 4 días de duración. En los ensayos clínicos, con frecuencia se ha utilizado Mozobil de 2 a 4 (y hasta 7) días consecutivos.

Para calcular la dosis de plerixafor se debe utilizar el peso del paciente medido en la semana previa a la primera administración de plerixafor. En los estudios clínicos, la dosis de plerixafor se ha calculado basándose en el peso de pacientes con un porcentaje de hasta el 175% superior a su peso ideal. No se ha estudiado la dosis de plerixafor y el tratamiento de pacientes con un peso superior al 175% de su peso ideal. El peso ideal se puede determinar usando las siguientes ecuaciones:

hombres (kg):  $50 + 2,3 \times ((\text{estatura (cm)} \times 0,394) - 60)$ ;

mujeres (kg):  $45,5 + 2,3 \times ((\text{estatura (cm)} \times 0,394) - 60)$ .

En función del aumento de exposición con el aumento del peso corporal, la dosis de plerixafor no debe superar los 40 mg/día.

##### Medicamentos concomitantes recomendados

En los ensayos clínicos pivotaes que apoyan el uso de Mozobil, todos los pacientes recibieron dosis diarias matutinas de 10 µg/kg de G-CSF durante los 4 días consecutivos anteriores a la administración de la primera dosis de plerixafor y, posteriormente, cada mañana antes de la aféresis.

##### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

En los pacientes con aclaramiento de creatinina de 20 a 50 ml/min) se debe reducir la dosis de plerixafor en un tercio hasta 0,16 mg/kg/día (ver sección 5.2) Los datos clínicos que evalúan este ajuste de dosis son limitados. No existe experiencia clínica suficiente para hacer recomendaciones posológicas alternativas ni para pacientes con un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min, ni para pacientes en hemodiálisis.

En base al aumento de exposición con el aumento de peso corporal, la dosis no debe superar los 27 mg/día si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min.

##### *Población pediátrica*

La experiencia en pacientes pediátricos es limitada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mozobil en



estos pacientes en estudios clínicos controlados.

#### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal. Sin embargo, si se recomienda realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con un aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min (ver el apartado Insuficiencia renal, más arriba). En general, hay que tener precaución en la elección de la dosis de pacientes de edad avanzada, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función renal en pacientes con edad avanzada.

#### Forma de administración

Para inyección subcutánea. Cada vial de Mozobil está destinado a un solo uso.

Antes de su administración, los viales deben inspeccionarse visualmente y no deben utilizarse si se observan partículas en suspensión o un cambio de color. Puesto que Mozobil se suministra como una formulación estéril sin conservantes, deben seguirse técnicas asépticas cuando se transfiera el contenido del vial a una jeringa adecuada para su administración subcutánea (ver sección 6.3).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Posibilidad de movilización de células tumorales en pacientes con linfoma y mieloma múltiple.

El efecto de la posible reinfusión de células tumorales no se ha estudiado adecuadamente.

Cuando se usa Mozobil junto con G-CSF para la movilización de células madre hematopoyéticas en pacientes con linfoma o mieloma múltiple, las células tumorales pueden liberarse de la médula ósea y recuperarse posteriormente en el producto de la leucoféresis. La importancia clínica del riesgo teórico de movilización de células tumorales no se ha esclarecido completamente. En estudios clínicos de pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, no se ha observado movilización de células tumorales con plerixafor.

#### Movilización de células tumorales en pacientes con leucemia

En un programa de uso compasivo, se ha administrado Mozobil y G-CSF a pacientes con leucemia mieloblástica aguda y leucemia de células plasmáticas. En algunos casos, estos pacientes sufrieron un aumento del número de células leucémicas circulantes. El uso de plerixafor para la movilización de células madre hematopoyéticas puede causar la movilización de células leucémicas y la posterior contaminación del producto de la aféresis. Por tanto, no se recomienda el uso de plerixafor para la movilización y recuperación de células madre hematopoyéticas en pacientes con leucemia.

#### Efectos hematológicos

##### *Hiperleucocitosis*

La administración de Mozobil junto con G-CSF aumenta el número de leucocitos circulantes, así como las poblaciones de células madre hematopoyéticas. Debe realizarse un control de los recuentos de leucocitos durante el tratamiento con Mozobil. La administración de Mozobil a pacientes con recuentos de neutrófilos en sangre periférica por encima de 50.000 células/ $\mu$ l debe basarse en el criterio clínico.

##### *Trombocitopenia*

La trombocitopenia es una conocida complicación de la aféresis y se ha observado en pacientes que reciben Mozobil. Debe realizarse un control de los recuentos de plaquetas en todos los pacientes que reciben Mozobil y están sometidos a aféresis.

#### Control mediante análisis clínicos

Deben controlarse los recuentos de leucocitos y plaquetas durante el uso de Mozobil y durante la aféresis.

#### Reacciones alérgicas

Mozobil se ha asociado en raras ocasiones con posibles reacciones sistémicas relacionadas con la inyección subcutánea, como urticaria, edema periorbital, disnea o hipoxia (ver sección 4.8). Los síntomas respondieron a los tratamientos (p. ej., antihistamínicos, corticoesteroides, hidratación o suplemento de oxígeno) o desaparecieron espontáneamente. Deben tomarse las precauciones adecuadas debido a la posibilidad de que aparezcan estas reacciones.

#### Reacciones vasovagales

Tras las inyecciones subcutáneas se pueden producir reacciones vasovagales, hipotensión ortostática o síncope (ver sección 4.8). Deben tomarse las precauciones adecuadas debido a la posibilidad de que aparezcan estas reacciones.

#### Esplenomegalia

En estudios preclínicos en ratas se observaron pesos absolutos y relativos más altos del bazo, asociados a la hematopoyesis extramedular tras la administración subcutánea diaria prolongada de plerixafor (2 a 4 semanas) a dosis aproximadamente 4 veces superiores a la dosis recomendada en humanos.

En estudios clínicos no se ha evaluado específicamente el efecto de plerixafor sobre el tamaño del bazo de los pacientes. No se puede excluir la posibilidad de que plerixafor junto con G-CSF cause esplenomegalia. Debido a la rarísima posibilidad de rotura esplénica tras la administración de G-CSF, debe evaluarse la integridad esplénica en los individuos que reciban Mozobil junto con G-CSF y que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor escapular o de hombro.

#### Sodio

Mozobil contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente 'exento de sodio'.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Los ensayos *in vitro* evidenciaron que plerixafor no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450 y no inhibe ni induce dichas enzimas. Plerixafor no actuó como sustrato o inhibidor de la glicoproteína P en un estudio *in vitro*.

En los estudios clínicos en pacientes con linfoma no Hodgkin, la adición de rituximab al tratamiento de movilización con plerixafor y G-CSF no afectaba a la seguridad de los pacientes ni a la producción de células CD34+.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

##### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de plerixafor en mujeres embarazadas.

Su mecanismo de acción farmacodinámico sugiere que plerixafor puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado su teratogenicidad (ver sección 5.3). No debe utilizarse Mozobil durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con plerixafor.

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

##### Lactancia

Se desconoce si plerixafor se excreta en la leche humana. No se puede descartar el riesgo para el lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Mozobil.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Mozobil puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes han experimentado mareos, fatiga o reacciones vasovagales; por tanto, se aconseja precaución cuando se conduzca o se trabaje con máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Los datos de seguridad de la administración de Mozobil junto con G-CSF en pacientes oncológicos con linfoma y mieloma múltiple se obtuvieron de dos estudios en fase III controlados con placebo y de 10 estudios en fase II no controlados en 543 pacientes. A los pacientes mayoritariamente se les administraron dosis diarias de 0,24 mg/kg de plerixafor mediante inyección subcutánea. La exposición a plerixafor en estos estudios oscilaba de 1 a 7 días consecutivos (mediana = 2 días).

En los dos estudios en fase III en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple (AMD3100-3101 y AMD3100-3102, respectivamente), un total de 301 pacientes recibieron tratamiento en el grupo de Mozobil y G-CSF y un total de 292 pacientes fueron tratados en el grupo de placebo y G-CSF. Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de 10 µg/kg de G-CSF durante 4 días antes de la primera dosis de plerixafor o placebo y cada mañana antes de la aféresis. En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia con Mozobil y G-CSF que con placebo y G-CSF y que se notificaron como relacionadas con el tratamiento en ≥ 1% de los pacientes que recibieron Mozobil durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis y antes de la quimioterapia o tratamiento ablativo como preparación para el trasplante. Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas. Las frecuencias se definen según el siguiente criterio: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (de ≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (de ≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (de ≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Desde la quimioterapia o tratamiento ablativo como preparación para el trasplante hasta 12 meses después del trasplante, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en los distintos grupos de tratamiento.

**Tabla 1. Reacciones adversas producidas con más frecuencia con Mozobil que con placebo y consideradas relacionadas con Mozobil durante la movilización y aféresis en estudios en fase III**

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Reacciones alérgicas*

#### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes	Insomnio
------------	----------

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareos, cefalea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, molestias estomacales, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia, hipoestesia oral, sequedad de boca
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis, eritema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Artralgia, dolor musculoesquelético
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección e infusión
Frecuentes	Fatiga, malestar

\* Estas reacciones incluyeron uno o más de los siguientes: urticaria (n = 2), edema periorbital (n = 2), disnea (n = 1) o hipoxia (n = 1). Estos efectos fueron generalmente leves o moderados y aparecían aproximadamente en los 30 min siguientes a la administración de Mozobil.

Son similares las reacciones adversas descritas en pacientes con linfoma y mieloma múltiple que recibieron Mozobil en los estudios en fase III controlados y en estudios no controlados, incluyendo un estudio en fase II de Mozobil como monoterapia para la movilización de células madre hematopoyéticas. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en los pacientes oncológicos por enfermedad, edad o sexo.

*Infarto de miocardio*

En los estudios clínicos, 7 de los 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio después de la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de Mozobil. Además, en el programa de uso compasivo, dos pacientes oncológicos del sexo femenino sufrieron infarto de miocardio tras la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Una de estas reacciones se produjo 4 días después de la última administración de Mozobil. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio, no sugiere que Mozobil produzca un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también reciben G-CSF.

#### *Hiperleucocitosis*

En los estudios en fase III se observó un recuento de leucocitos de 100 x 10<sup>9</sup>/l o superior el día anterior o cualquiera de los días de aféresis en el 7% de los pacientes que recibieron Mozobil y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. No se observaron complicaciones ni síntomas clínicos de leucostasis.

#### *Reacciones vasovagales*

En estudios clínicos con Mozobil en pacientes oncológicos y voluntarios sanos, menos del 1% de los sujetos experimentaron reacciones vasovagales (hipotensión ortostática y/o síncope) tras la administración subcutánea de dosis de plerixafor ≤ 0,24 mg/kg. La mayoría de estas reacciones se produjeron en el plazo de 1 hora tras la administración de Mozobil.

#### *Trastornos gastrointestinales*

En los estudios de Mozobil en pacientes oncológicos, se han descrito en raras ocasiones reacciones gastrointestinales graves, como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

#### *Parestesias*

Las parestesias se observan frecuentemente en pacientes oncológicos sometidos a trasplante autólogo tras intervenciones múltiples relacionadas con la enfermedad. En los estudios en fase III controlados con placebo, la incidencia de parestesias fue del 20,6% y del 21,2% en los grupos de plerixafor y placebo, respectivamente.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En los dos estudios clínicos controlados con placebo de plerixafor, el 24% de los pacientes eran mayores de 65 años. No se observaron diferencias destacables en la incidencia de reacciones adversas en estos pacientes geriátricos cuando se comparaban con pacientes más jóvenes.

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis. Basándose en los datos limitados obtenidos con dosis por encima de la dosis recomendada y de hasta 0,48 mg/kg, la frecuencia de trastornos gastrointestinales, reacciones vasovagales, hipotensión ortostática y/o síncope puede ser superior.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros inmunoestimulantes; código ATC: L03AX16

Mecanismo de acción

Plerixafor es un derivado biciclamo, antagonista selectivo reversible del receptor de quimiocina CXCR4 y bloquea la unión de su ligando afín, el factor derivado de células estromales 1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), también conocido como CXCL12. Se cree que la leucocitosis inducida por plerixafor y las elevaciones de los niveles de células progenitoras hematopoyéticas en circulación son el resultado de una alteración de la unión de CXCR4 con su ligando afín, lo que da lugar a la aparición tanto de células maduras como pluripotentes en la circulación sistémica. Las células CD34+ movilizadas por plerixafor son funcionales y capaces de recuperarse con capacidad de repoblación a largo plazo.

#### Eficacia clínica y seguridad

En dos estudios en fase III controlados y aleatorizados, pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple recibieron 0,24 mg/kg de Mozobil o placebo cada noche antes de la aféresis. Los pacientes recibieron dosis diarias matutinas de 10  $\mu$ g/kg de G-CSF durante 4 días antes de la primera dosis de plerixafor o placebo y cada mañana antes de la aféresis. En las **Tablas 2 y 4** se presentan las cantidades óptimas (5 ó 6 x 10<sup>6</sup> células/kg) y mínimas (2 x 10<sup>6</sup> células/kg) de células CD34+/kg durante un número determinado de días, así como las variables principales combinadas incluyendo el éxito del injerto; en las **Tablas 3 y 5** se presenta la proporción de pacientes que alcanzaron cantidades óptimas de células CD34+/kg por día de aféresis.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio AMD3100-3101: movilización de células CD34+ en pacientes con linfoma no Hodgkin

Criterio de valoración de la eficacia	Mozobil y G-CSF (n = 150)	Placebo y G-CSF (n = 148)	valor de pa
Pacientes que alcanzaron $\geq 5 \times 10^6$ células/kg en $\leq 4$ días de aféresis y prendimiento satisfactorio del injerto	6 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Pacientes que alcanzaron $\geq 2 \times 10^6$ células/kg en $\leq 4$ días de aféresis y prendimiento satisfactorio del injerto	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

a Valor de p calculado usando la prueba chi cuadrado de Pearson.

b A nivel estadístico, un número significativamente mayor de pacientes alcanzó  $\geq 5 \times 10^6$  células/kg en  $\leq 4$  días de aféresis con Mozobil y G-CSF (n = 89; 59,3%) que con placebo y G-CSF (n = 29; 19,6%), p < 0,001; un número mayor estadísticamente significativo de pacientes alcanzó  $\geq 2 \times 10^6$  células/kg en  $\leq 4$  días de aféresis con Mozobil y G-CSF (n = 130; 86,7%) que con placebo y G-CSF (n = 70; 47,3%), p < 0,001.

Tabla 3. Estudio AMD3100-3101: proporción de pacientes que alcanzaron  $\geq 5 \times 10^6$  células CD34+/kg por día de aféresis en pacientes con linfoma no Hodgkin

Días	Proporcióna en Mozobil y G-CSF (n = 147b)	Proporcióna en placebo y G-CSF (n = 142b)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

a Porcentajes determinados por el método de Kaplan Meier.

b n incluye todos los pacientes que recibieron al menos un día de aféresis.

Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio AMD3100-3102: movilización de células CD34+ en pacientes con mieloma múltiple

Criterio de valoración de la eficacia	Mozobil y G-CSF (n = 148)	Placebo y G-CSF (n = 154)	valor de pa
Pacientes que alcanzaron $\geq 6 \times 10^6$ células/kg en $\leq 2$ días de aféresis y prendimiento satisfactorio del injerto	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

a Valor de p calculado usando la prueba estadística de Cochran-Mantel-Haenszel con datos agrupados por recuento de plaquetas inicial.

b A nivel estadístico, un número significativamente mayor de pacientes alcanzaron  $\geq 6 \times 10^6$  células/kg en  $\leq 2$  días de aféresis con Mozobil y G-CSF (n = 106; 71,6%) que con placebo y G-CSF (n = 53; 34,4%), p < 0,001; un número mayor estadísticamente significativo de pacientes consiguieron  $\geq 6 \times 10^6$  células/kg en  $\leq 4$  días de aféresis con Mozobil y G-CSF (n = 112; 75,7%) que con placebo y G-CSF (n = 79; 51,3%), p < 0,001; a nivel estadístico, un número significativamente mayor de pacientes alcanzaron  $\geq 2 \times 10^6$  células/kg en  $\leq 4$  días de aféresis con Mozobil y G-CSF (n = 141; 95,3%) que con placebo y G-CSF (n = 136; 88,3%), p = 0,031.

Tabla 5. Estudio AMD3100-3102: proporción de pacientes que alcanzaron  $\geq 6 \times 10^6$  células CD34+/kg por día de aféresis en pacientes con mieloma múltiple

Días	Proporcióna en Mozobil y G-CSF (n = 144b)	Proporcióna en placebo y G-CSF (n = 150b)
1	54,2%	17,3%

2	77,9%	35,3%
3	6,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

#### Terapia de rescate

En el estudio AMD3100-3101, 62 pacientes (10 del grupo Mozobil + G-CSF y 52 del grupo placebo + G-CSF), que no pudieron movilizar el número suficiente de células CD34+ y por tanto no prosiguieron para el trasplante, ingresaron en un procedimiento abierto de Rescate con Mozobil y G-CSF. De estos pacientes, el 55 % (34 de 62) movilizó  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+ células y se les realizó el trasplante con prendimiento satisfactorio. En el estudio AMD3100-3102, 7 pacientes (todos del grupo placebo + G-CSF) ingresaron en la terapia de Rescate. De estos pacientes, el 100% (7 de 7) movilizó  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+ células y se les realizó el trasplante con prendimiento satisfactorio.

El investigador determinó la cantidad de células madre hematopoyéticas usadas para cada trasplante, por lo que no necesariamente se trasplantaban todas las células madre hematopoyéticas que se recogieron. En el caso de los pacientes trasplantados de los estudios en fase III, la mediana del tiempo hasta la recuperación de neutrófilos (10-11 días), la mediana del tiempo hasta la recuperación de plaquetas (18-20 días) y la durabilidad del injerto hasta 12 meses después del trasplante fueron similares en los grupos de Mozobil y placebo.

Los datos de movilización y recuperación procedentes de los estudios adicionales fase II (0,24 mg/kg de plerixafor administrados la noche o la mañana previas a la aféresis) en pacientes con linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin o mieloma múltiple fueron similares a los datos obtenidos en los estudios en fase III.

En los estudios controlados con placebo se evaluó el número de veces que aumentaba el recuento de células CD34+ en sangre periférica (células/ $\mu\text{l}$ ) durante el periodo de 24 horas desde el día previo a la primera aféresis hasta justo antes de la primera aféresis (**Tabla 6**). Durante ese periodo de 24 horas, la primera dosis de 0,24 mg/kg de plerixafor o placebo se administró de 10 a 11 horas antes de la aféresis.

Tabla 6. Número de veces que aumenta el recuento de células CD34+ en sangre periférica tras la administración de Mozobil

Estudio	Mozobil y G-CSF		Placebo y G-CSF	
	Mediana	Media (DE)	Mediana	Media (DE)
AMD3100-3101	5,0	6,1 (5,4)	1,4	1,9 (1,5)
AMD3100-3102	4,8	6,4 (6,8)	1,7	2,4 (7,3)

#### Efectos farmacodinámicos

En los estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos tratados con plerixafor en monoterapia, la movilización máxima de células CD34+ se observó de 6 a 9 horas después de la administración. En los estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos con plerixafor junto con G-CSF administrado con una pauta posológica idéntica a la de los estudios en pacientes, se observó un incremento mantenido del recuento de células CD34+ en sangre periférica de 4 a 18 horas después de la administración de plerixafor, con una respuesta máxima entre 10 y 14 horas.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Mozobil en niños de 0 a 1 año con mielosupresión provocada por quimioterapia utilizada para tratar tumores malignos, que requieren un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica)

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Mozobil en niños de 1 a 18 años con mielosupresión provocada por quimioterapia utilizada para tratar tumores malignos, que requieren un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de plerixafor en pacientes con linfoma y mieloma múltiple al nivel de dosis clínica de 0,24 mg/kg después del pretratamiento con G-CSF (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  una vez al día durante 4 días consecutivos).

#### Absorción

Plerixafor se absorbe rápidamente tras inyección subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas en aproximadamente 30-60 minutos ( $t_{\text{máx}}$ ). Tras la administración subcutánea de una dosis de 0,24 mg/kg a los pacientes después de recibir 4 días de pretratamiento con G-CSF, la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) y la exposición sistémica ( $\text{AUC}_{0-24}$ ) de plerixafor eran de  $887 \pm 217 \text{ ng/ml}$  y  $4.337 \pm 922 \text{ ng.h/ml}$ , respectivamente.

#### Distribución

Plerixafor se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas, hasta el 58%. El volumen aparente de



distribución de plerixafor en humanos es de 0,3 l/kg, lo que demuestra que plerixafor está confinado en gran medida, aunque no exclusivamente, al espacio extracelular líquido.

#### Metabolismo

Plerixafor no se metaboliza *in vitro* cuando se usan microsomas hepáticos humanos o hepatocitos primarios humanos y no presenta actividad inhibitoria *in vitro* frente a las principales enzimas del citocromo P450 que metabolizan fármacos (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5). En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, plerixafor no induce las enzimas del citocromo P1A2, del citocromo P2B6 ni del citocromo P3A4. Estos resultados sugieren que existe una baja posibilidad de que plerixafor esté implicado en interacciones entre medicamentos dependientes del citocromo P450.

#### Eliminación

La ruta principal de eliminación de plerixafor es la urinaria. Tras una dosis de 0,24 mg/kg en voluntarios sanos con función renal normal, aproximadamente el 70% de la dosis se excretaba sin metabolizar en la orina durante las primeras 24 horas tras su administración. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) en plasma es de 3-5 horas. Plerixafor no actuó como sustrato o inhibidor de la glicoproteína P en un estudio *in vitro* con modelos celulares MDCKII y MDCKII-MDR1.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

Tras la administración de una única dosis de 0,24 mg/kg de plerixafor, el aclaramiento se reducía en los pacientes con grados variables de insuficiencia renal y se correlacionaba positivamente con el aclaramiento de creatinina (CrCl). Los valores medios de AUC<sub>0-24</sub> de plerixafor en sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl, 51-80 ml/min), moderada (CrCl, 31-50 ml/min) y grave (CrCl,  $\leq 30$  ml/min) eran 5410, 6780 y 6990 ng.h/ml, respectivamente, que eran superiores a los observados en sujetos sanos con una función renal normal (5070 ng.h/ml). La insuficiencia renal no afectaba a la  $C_{m\acute{a}x}$

##### *Sexo*

Un análisis farmacocinético poblacional evidenció que el género no produce efectos sobre la farmacocinética del plerixafor.

##### *Pacientes de edad avanzada*

Un análisis farmacocinético poblacional evidenció que la edad no produce efectos sobre la farmacocinética del plerixafor.

##### *Población pediátrica*

Los datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos son limitados.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

puede inducir efectos neuromusculares transitorios pero graves (movimientos descoordinados), efectos similares a la sedación (hipoactividad), disnea, inactividad en posición de decúbito prono o lateral y/o espasmos musculares. Efectos adicionales de plerixafor observados sistemáticamente en estudios animales a dosis repetidas fueron: aumento de los niveles de leucocitos circulantes y de la excreción urinaria de calcio y magnesio en ratas y perros, pesos ligeramente superiores del bazo en ratas y diarrea y taquicardia en perros. Los hallazgos histopatológicos de hematopoyesis extramedular se observaron en hígado y bazo de ratas y/o perros. Uno o más de estos hallazgos se observaban normalmente con exposiciones sistémicas del mismo orden de magnitud o ligeramente superior que la exposición clínica en humanos.

Una prueba *in vitro* general de actividad de receptores mostró que plerixafor, a una concentración (5  $\mu$ g/ml) varias veces superior al nivel sistémico humano, tiene una afinidad de unión fuerte o moderada con varios receptores ubicados principalmente en los extremos de nervios presinápticos en el SNC o el SNP (receptores del canal de calcio tipo N, canal SKCA de potasio, histamina H<sub>3</sub>, M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> de acetilcolina muscarínica, adrenérgico  $\alpha$ 1B y  $\alpha$ 2C, neuropéptido Y/Y<sub>1</sub> y poliamina NMDA glutamato). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

Los estudios de farmacología de seguridad con plerixafor administrado IV en ratas mostraron efectos depresores respiratorios y cardíacos con exposiciones sistémicas ligeramente por encima de la exposición clínica en humanos, mientras que la administración SC solo provocó efectos respiratorios y cardíacos con exposiciones sistémicas mayores.

SDF-1 $\alpha$  y CXCR4 desempeñan funciones importantes en el desarrollo embrionario. Se ha demostrado que plerixafor causa el aumento de reabsorciones, reducción de los pesos fetales, retraso del desarrollo esquelético y aumento de las anomalías fetales en ratas y conejos. Los datos de modelos animales también sugieren que SDF-1 $\alpha$  y CXCR4 modulan la hematopoyesis fetal, la vascularización y el desarrollo del cerebelo. La exposición sistémica al nivel de efectos adversos no observables (NOAEL) para efectos teratogénicos en ratas y conejos fue de la misma magnitud o inferior a las dosis terapéuticas en pacientes. Este potencial teratogénico es debido probablemente a su mecanismo de acción farmacodinámico.

En estudios de distribución en ratas, se detectaron concentraciones de plerixafor marcado radioactivamente en órganos reproductores (testículos, ovarios y útero) dos semanas después de la administración de una dosis

única o de 7 dosis repetidas diariamente en machos y de 7 dosis repetidas diariamente en hembras. La tasa de eliminación de los tejidos era lenta.

No se han evaluado en estudios no clínicos los posibles efectos de plerixafor sobre la fertilidad de machos y hembras y sobre el desarrollo postnatal.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con plerixafor. Plerixafor no resultó genotóxico en una batería de pruebas de genotoxicidad adecuadas.

Plerixafor inhibía el crecimiento tumoral en modelos *in vivo* de linfoma no Hodgkin, glioblastoma, meduloblastoma y leucemia linfoblástica aguda cuando las dosis se administraban de forma intermitente. Se observó un aumento del crecimiento del linfoma no Hodgkin después de la administración continua de plerixafor durante 28 días. Se espera que el riesgo potencial asociado con este efecto sea bajo para la administración de plerixafor en humanos proyectada a corto plazo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro sódico

Ácido clorhídrico, concentrado (ajuste del pH)

Hidróxido sódico, si es necesario (ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, Mozobil no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

*Viales sin abrir*

3 años.

*Después de abrir*

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación de los viales abiertos antes de usar son responsabilidad del usuario

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viales de 2 ml de vidrio transparente de tipo I con un tapón de caucho de clorobutilo/butilo y sello de aluminio con una tapa de tipo "flip-off" de plástico. Cada vial contiene 1,2 ml de solución.

Tamaño del envase, 1 vial

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Países Bajos.

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/537/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

07/2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX 2. METODOLOGIA**

---

### **Disseny**

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

### **Identificació dels estudis**

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins a febrer de 2010 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en español, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques.

També s'han consultat llocs web i recursos tals com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d'Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'ha utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules claus o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferia cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionat amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

### **Selecció dels estudis**

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- Disseny d'estudi: assaigs clínics pivotals, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici



- Tipus de participants: pacients adults amb qualsevol de les indicacions aprovades per l'EMA
- Tipus d'intervenció: administració per via oral en comparació amb qualsevol alternativa de tractament incloent-hi placebo.

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínics
- Estudis de suport
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió
- Presentacions a congressos (resums i pòsters)
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

## Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

## Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Una avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis clínics inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades també per la SIGN (Taula A1).

**Taula A1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**

Nivell d'evidència	Tipus d'evidència
1 <sup>++</sup>	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat molt baixa de biaix
1 <sup>+</sup>	Metanàlisis realitzades adequadament, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat baixa de biaix
1 <sup>-</sup>	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'ACA, o ACA amb una probabilitat molt alta de biaix
2 <sup>++</sup>	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de casos i controls o de cohorts. Estudis de casos i controls o de cohorts d'alta qualitat amb una probabilitat de confusió, biaix o atzar molt baixa, i una alta probabilitat que l'associació sigui causal
2 <sup>+</sup>	Estudis de casos i controls o de cohorts realitzats adequadament amb una probabilitat baixa de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat moderada que l'associació sigui causal
2 <sup>-</sup>	Estudis de casos i controls o de cohorts amb alt risc de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat important que l'associació no sigui causal
3	Estudis no analítics (per exemple, estudis de casos, sèries de casos)
4	Opinió d'experts, conferència de consens

ACA: assaig clínic aleatoritzat

## ANNEX 3. TAULES D'EVIDÈNCIA

ESTUDI 3101	
Disseny	Assaig clínic aleatoritzat cegament doble (Fase III)
Objectius	Eficàcia del plerixafor en pacients amb LNH per a posterior trasplantament de moll de l'os
Període	18 de gener del 2005 al 20 d'agost de 2006
País	Estats Units
Centre	Multicèntric (32 centres)

MÈTODES	
Participants	<p>Criteris inclusió:</p> <p>Pacients d'entre 18 i 78 anys, amb LNH escollit per autotrasplantament <math>\geq 4</math> setmanes des de l'últim cicle de QTP</p> <p>ECOG 0-1</p> <p>Leucòcits <math>&gt; 2,5 \times 10^9</math>, neutròfils <math>&gt; 1,5 \times 10^9</math>, plaquetes <math>&gt; 100 \times 10^9</math>, creatinina <math>\leq 2,2</math> mg/dl, funció hepàtica menor de 2,5 del límit de la normalitat, HIV- us anticoncepció.</p> <p>Criteris exclusió:</p> <p>Comorbiditat elevada amb alt risc de complicacions derivades del tractament</p> <p>Intent de mobilització de CD34+ de <math>\leq 6</math> setmanes</p> <p><math>\leq</math> participació activa de l'SNC</p> <p>Implicació de la medul·la òssia superior al 20%</p> <p>Radioteràpia a la pelvis</p> <p>Posttrasplantament anticipat quimioteràpia / o teràpia de radiació per sota el diafragma,</p> <p>Haver rebut G-CSF, colònies de macròfags i granulòcits i el factor estimulant, o pegfilgrastim <math>&lt; 3</math> setmanes</p> <p>Tractament previ amb G-CSF a 14 dies havent rebut abans radioimmunoteràpia</p> <p>Infecció activa</p> <p>Prova d'embaràs positiva / període de lactància</p> <p>Teràpia prèvia experimental a les 4 setmanes d'inscriure's o estar participant en un altre protocol experimental</p> <p>Trasplantament autòleg o al·logènic.</p>
Intervenció	<p>Grup A: G-CSF 10 <math>\mu</math>g/kg cada 24 durant 8 dies+ plerixafor 240<math>\mu</math>g/kg a partir del 4t dia + per via subcutània durant 4 dies</p> <p>Grup B G-CSF 10 <math>\mu</math>g/kg cada 24 durant 8 dies + placebo</p> <p>Aleatorització 1:1</p> <p>Emmascarament: mètode no explicat</p> <p>Rescat: <math>\geq 0,8 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 2 dies d'afèresi o <math>\geq 2 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 4 o menys dies d'afèresi</p> <p>Trasplantament: si <math>\geq 2 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg</p> <p>Criteris suspensió tractament: Recaiguda, toxicitat no acceptable, progressió de la malaltia</p>
Període de seguiment	Fins a 12 mesos posttrasplantament
Mesura de resultats	<p>Principal: proporció de pacients amb una mobilització de <math>\geq 5 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 4 o menys dies d'afèresi</p> <p>Secundaris: proporció de pacients amb una mobilització de <math>\geq 2 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 4 o menys dies d'afèresi, la multiplicació del nombre de PB CD34+ cel/kg abans i després del tractament (dia 4 i 5), el nombre de dies necessaris d'afèresi per arribar a <math>\geq 5 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg, el nombre de dies necessari per l'empelt de plaquetes i neutròfils, la proporció de pacients que van mantenir un empelt durable als 100 dies, 6 mesos i un any posttrasplantament.</p> <p>Anàlisi: per intenció de tractar</p>
RESULTATS	
Grandària mostral	<p>Grup G-CSF + pxf: 150</p> <p>Grup G-CSF + placebo: 148</p>

Flux de participants	<p>Nombre de pèrdues abans de l'inici del tractament: cap</p> <p>Grup G-CSF + pxf: rescat: 10</p> <p>trasplantats: 135</p> <p>Grup G-CSF + placebo rescat: 52</p> <p>trasplantats 82</p>
Característiques participants	<p>Edat mitjana: 57,5 anys</p> <p>Característiques basals similars en els grups de comparació</p>
Resultats	<p>Proporció de pacients amb una mobilització de <math>\geq 5 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 4 o menys dies d'afèresi</p> <p>Grup G-CSF + pxf : 59,3% vs. Grup G-CSF + placebo 19,6% (<math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p>Proporció de pacients amb una mobilització de <math>\geq 2 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 4 o menys dies d'afèresi</p> <p>Grup G-CSF + pxf : 86,7% vs. Grup G-CSF + placebo 47,3% (<math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p>Dies necessaris d'afèresi per arribar a <math>\geq 5 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg (4d)</p> <p>Significativament més curt per al grup de plerixafor: 3 dies (<math>p &lt; 0,001</math>), però no es va poder estimar al grup placebo (50% en 4 dies).</p> <p>Dies necessaris per a l'empelt de plaquetes i neutròfils</p> <p>10 d neutròfils i 20 d plaquetes en tots els posttrasplantats</p> <p>Proporció de pacients que van mantenir un empelt durable als 100 dies, 6 mesos i un any posttrasplantament als 12 mesos de seguiment el 98,2% al Grup G-CSF + pxf vs. 100% vs Grup G-CSF + placebo</p> <p>Supervivència global: 88% al Grup G-CSF + pxf vs 87,2% Grup G-CSF</p> <p>Increment de CD34 abans i després del plerixafor (dia 4 i 5 )</p> <p>5,0 al Grup G-CSF + pxf vs. 1,4 Grup G-CSF + placebo</p>
Efectes adversos	<p>Les reaccions més freqüents van ser diarrea (38%) , nàusees (17,3%) i les reaccions al lloc de la injecció (44%). Les RAM greus van ser poques en el període 1 i més freqüents en el 2 i 3 (on ja no rebien tractament d'estudi i si QTP). El nombre de reaccions va ser similar en ambdós grups 22,3 i 20,3 en el període 2 i 16,2 i 15,7% en el període 3 per al grup de plerixafor i placebo, respectivament. 6 pacients (3 per grup) van abandonar l'estudi per les RAM greus.</p>

ESTUDI 3102	
Disseny	Assaig clínic aleatoritzat cegament doble (Fase III)
Objectius	Eficàcia del plerixafor en pacients amb MM per a posterior trasplantament de moll de l'os
Període	4 de febrer de 2005 a 7 de juliol de 2006
País	Estats Units, Canadà i Alemanya
Centre	Multicèntric (37 centres)

MÈTODES	
Participants	<p><b>Criteris inclusió:</b></p> <p>Pacients d'entre 18 i 78 anys, amb MM escollit per autotrasplantament <math>\geq 4</math> setmanes des de l'últim cicle de QTP</p> <p>ECOG 0-1</p> <p>Leucòcits <math>&gt; 2,5 \times 10^9</math>, neutròfils <math>&gt; 1,5 \times 10^9</math>, plaquetes <math>&gt; 100 \times 10^9</math>, creatinina <math>\leq 2,2</math> mg/dl, funció hepàtica menor de 2,5 del límit de la normalitat, HIV- i ús anticoncepció.</p> <p><b>Criteris exclusió:</b></p> <p>Comorbiditat elevada amb alt risc de complicacions derivades del tractament</p> <p>Intent de mobilització de CD34+ de <math>\leq 6</math> setmanes</p> <p>Participació activa de l'SNC</p> <p>Implicació de la medul·la òssia superior al 20%</p> <p>Radioteràpia a la pelvis, radioisòtops i QTP prèvia</p> <p>Posttrasplantament anticipat quimioteràpia / o teràpia de radiació per sota el diafragma</p> <p>Tractament previ amb G-CSF, colònies de macròfags i granulòcits i el factor estimulant, o pegfilgrastim <math>&lt; 3</math> setmanes</p> <p>Tractament previ G-CSF havent rebut abans radioimmunoteràpia</p> <p>Infecció activa</p> <p>Prova d'embaràs positiva /període de lactància</p> <p>Teràpia prèvia experimental a les 4 setmanes d'inscriure's o estar participant en un altre protocol experimental, previst afèresi</p> <p>Trasplantament autòleg o al·logènic previ.</p>

Intervenció	<p>Grup A: G-CSF 10 µg/kg cada 24 durant 8 dies+ plerixafor 240µg/kg a partir del 4t dia + per via subcutània durant 4 dies</p> <p>Grup B G-CSF 10 µg/kg cada 24 durant 8 dies + placebo</p> <p>Aleatorització 1:1 (mètode no explicat) es va estratificar segons &lt; 20.000/dl plaquetes o &gt; 20.000 plaquetes/dl i segons trasplantament simple o en tàndem</p> <p>Emmascarament: mètode no explicat</p> <p>Criteris suspensió tractament: recaiguda, toxicitat no acceptable, progressió de la malaltia</p>
Període de seguiment	Fins a 12 mesos posttrasplantament
Mesura de resultats	<p>Principal: proporció de pacients amb una mobilització de <math>\geq 6 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 2 o menys dies d'afèresi</p> <p>Secundaris: proporció de pacients amb una mobilització de <math>\geq 6 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 4 o menys dies d'afèresi, la proporció de pacients amb una mobilització de <math>\geq 2 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 4 o menys dies d'afèresi, el nombre de dies necessaris d'afèresi per arribar a <math>\geq 6 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg, el nombre de dies necessari per a l'empelt de plaquetes i neutròfils, la proporció de pacients que van mantenir un empelt durable als 100 dies, 6 mesos i un any posttrasplantament.</p> <p>Anàlisi: per intenció de tractar</p>
<b>RESULTATS</b>	
Grandària mostral	<p>Grup G-CSF + pxf: 148</p> <p>Grup G-CSF + placebo: 154</p>
Flux de participants	<p>Nombre de pèrdues <u>abans</u> de l' inici del tractament: 1 plf, 3placebo</p> <p>Grup G-CSF + pxf: rescats: 0</p> <p>trasplantaments: 142</p> <p>Grup G-CSF + placebo rescats:7</p> <p>trasplantaments 136</p>
Característiques participants	<p>Edat mitjana: 58,3 anys</p> <p>Característiques basals similars en els grups de comparació</p>
Resultats	<p>Proporció de pacients amb una mobilització de <math>\geq 6 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 2 o menys dies d'afèresi.</p> <p>71,6% Grup G-CSF + pxf : vs. 34,4% Grup G-CSF + placebo (p&lt;0,001)</p> <p>Proporció de pacients amb una mobilització de <math>\geq 6 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 4 o menys dies d'afèresi</p> <p>75,7% Grup G-CSF + pxf : vs. 51,3% Grup G-CSF + placebo (p&lt;0,001)</p> <p>Proporció de pacients amb una mobilització de <math>\geq 2 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg en 4 o menys dies d'afèresi</p> <p>95,3% Grup G-CSF + pxf : vs. 88,3% Grup G-CSF + placebo (p&lt;0,001)</p> <p>Dies necessaris d'afèresi per arribar a <math>\geq 6 \times 10^6</math> CD34+ cel/kg</p> <p>1dia Grup G-CSF + pxf : vs. 4 dies Grup G-CSF + placebo (p&lt;0,001)</p> <p>Dies necessaris per a l'empelt de plaquetes i neutròfils</p> <p>11 dies neutròfils i 18 dies plaquetes per a ambdós grups</p> <p>Proporció de pacients que van mantenir un empelt durable als 100 dies, 6 mesos i un any posttrasplantament</p> <p>Supervivència global als 12 mesos: 95,3% al Grup G-CSF + pxf vs. 96,1% Grup G-CSF</p>
Efectes adversos	<p>Les reaccions més freqüents van ser trastorns gastrointestinals (diarrea 18,4%) i reaccions al lloc de la injecció (20,4%). El nombre de reaccions va ser similar en ambdós grups El 38,8% al grup de plerixafor i el 31,8% al grup placebo va patir com a mínim una reacció adversa greu. La majoria van passar del període 2 al 5. 1 pacient al grup de plerixafor (diarrea i cansament) i 2 al placebo (náusea i vòmits i esplenomegàlia) grup van abandonar el tractament a causa de reaccions adverses però no van abandonar l'estudi. 3 pacients van abandonar l'estudi per RAM greus; 2 per progressió de la malaltia, un per una malaltia cardíaca</p>

## ABREVIACIONS

---

<b>AIAQS</b>	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EA</b>	Esdeveniments adversos
<b>EMA</b>	Agència Europea del Medicament
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>G-CSF</b>	Factor estimulant de colònies de granulòcits
<b>IPSS</b>	Sistema internacional pronòstic
<b>MM</b>	Mieloma múltiple
<b>LNH</b>	Limfoma no Hodgkin
<b>LH</b>	Limfoma Hodgkin
<b>MO</b>	Medul·la òssia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>OMS</b>	Organització Mundial de la Salut
<b>TAPH</b>	Trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (MabThera) for aggressive non Hodgkin's lymphoma: systematic review [monografia a Internet]. London (United Kingdom): University of Sheffield. School of Health and Related Research. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2003 [consultat juny 2010]. 92 p. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11506/32682/32682.pdf>
2. Rabasa MP. Factores pronósticos en los linfomas: linfomas no Hodgkin y linfoma de Hodgkin. Anales del Servicio Sanitario de Navarra. Tudela: Servicio de Hematología. Hospital Reina Sofia. Departamento de Salud del Gobierno de Navarra; 2001.
3. Jarrett RF, Krajewski AS, Angus B, Freeland J, Taylor PR, Taylor GM, et al. The Scotland and Newcastle epidemiological study of Hodgkin's disease: impact of histopathological review and EBV status on incidence estimates. J Clin Pathol. 2003;56(11):811-6.
4. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. In: Rose BD, editors. UpTo Date. Waltham, MA (US): UpToDate; 2009.
5. Non-Hodgkin's Lymphomas V.I.2010. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA (US): National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2010.
6. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. N Engl J Med. 1997;336(23):1657-64.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009;59(4):225-49.
8. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. Br J Haematol. 2004;127(3):299-304.
9. Huang SY, Yao M, Tang JL, Lee WC, Tsay W, Cheng AL, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. Cancer. 2007;110(4):896-905.
10. Sanz MA, Carreras E. Manual práctico de Hematología clínica. Barcelona: Ediciones Antares, SCP; 2005.
11. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):553-68.
12. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36(3):842-54.
13. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-20.
14. Plerixafor (Mozobil) [monografia a Internet]. Llandough (United Kingdom): All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); 2010 [consultat juny 2010]. Disponible a: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/home.cfm?orgid=371>
15. Choi HY, Yong CS, Yoo BK. Plerixafor for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. Ann Pharmacother. 2010;44(1):117-26.

16. Plerixafor. European Public Assessment Report (EPAR) [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citad Mar 2010]. Disponible a: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
17. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4767-73.
18. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113(23):5720-6.
19. Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF, Maziarz RT, McCarty JM, Bridger G, et al. Successful stem cell remobilization using plerixafor (mozobil) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with non-hodgkin lymphoma: results from the plerixafor NHL phase 3 study rescue protocol. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1578-86.
20. Plerixafor, 20mg/ml solution for injection (Mozobil). N° (594/09). Genzyme therapeutics limited. Edinburgh (United Kingdom): Scottish Medicines Consortium. National Health Service; 2009.
21. El valor de mozobil (plerixafor injection). Cambridge, MA (US): Genzyme; 2010.
22. Micallef IN, DiPersio JF, Nademanee AP, Stiff PJ, Stadtmauer EA, Maziarz RT. Efficacy of plerixafor plus G-CSF compared to G-CSF plus placebo for mobilisation of CD34+haematopoietic progenitor cells in patients older than 60 years with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Bone Transplant*. 2009;43:S105.
23. Stiff PJ, Micallef INM, Nademanee AP, Stadtmauer EA, Maziarz RT, Bolwell BJ, et al. Transplanted CD34+ cell dose is associated with long-term platelet count following autologous hematopoietic stem cell transplant in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma [50th ASH Annual Meeting abstract poster 2175]. *Blood*. 2008;112:2175.
24. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, Tricot G, Crocker SA, Badel K, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):331-8.
25. Fowler CJ, Dunn A, Hayes-Lattin B, Hansen K, Hansen L, Lanier K, et al. Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(12):909-17.
26. Duarte R, Shaw B, Marín P, Kottaridis P, Ortiz M, Morante C, et al. Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data [en premsa].
27. Effect of plerixafor plus G-CSF on tumour cell mobilisation in patients with multiple myeloma [abstract P589]. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(S146):P589.
28. Holtan SG, Porrata LF, Micallef IN, Padley DJ, Inwards DJ, Ansell SA, et al. AMD3100 affects autograft lymphocyte collection and progression-free survival after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007;7(4):315-8.







World Health Organization  
Collaborating Centre for  
Health Technology Assessment



**INAHTA**

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

*ciberesp*

Membre corporatiu